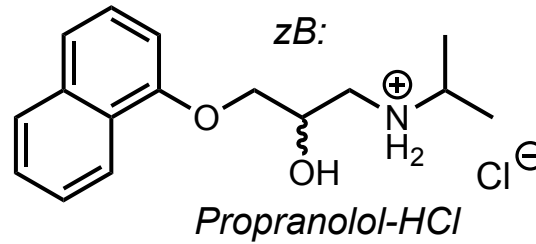


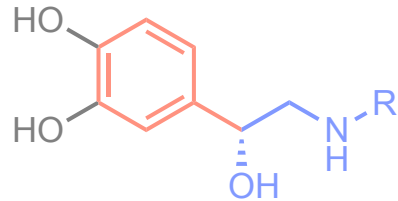
# Analytik von Betablockern nach Arzneibuchmethoden

Identität  
Reinheit  
Gehalt



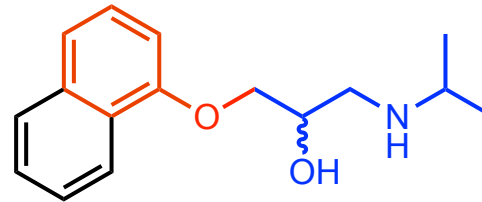
Oliver Thorn-Seshold  
LMU Munich

# Betablocker



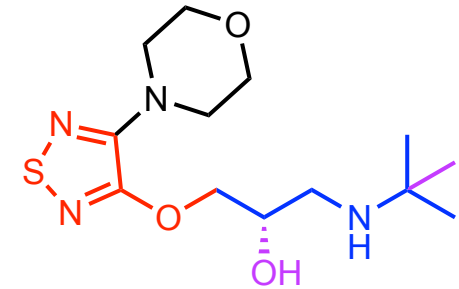
R = CH<sub>3</sub>: Adrenalin (Epinephrin)  
R = H: Noradrenalin (Norepinephrin)

*Agonisten*



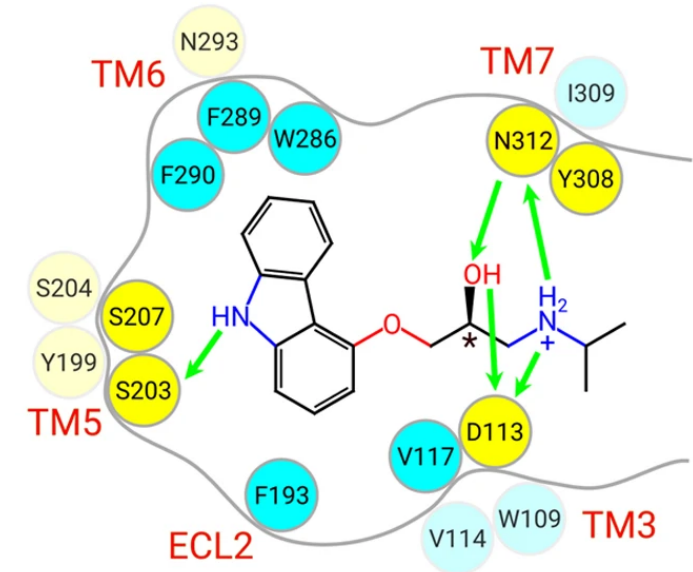
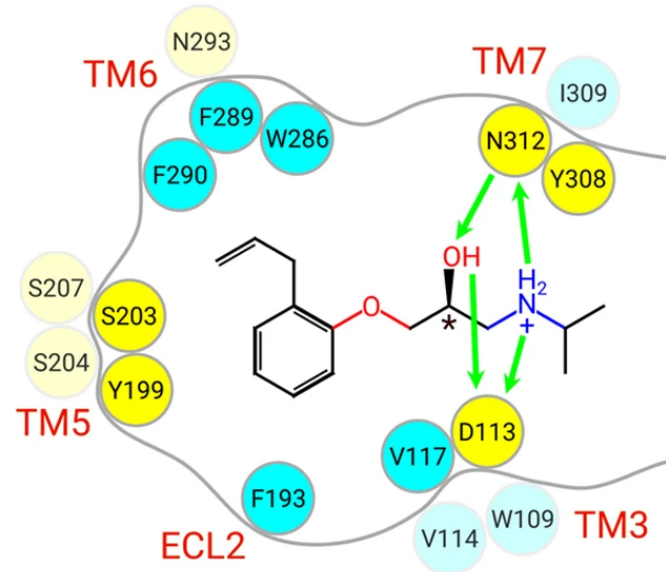
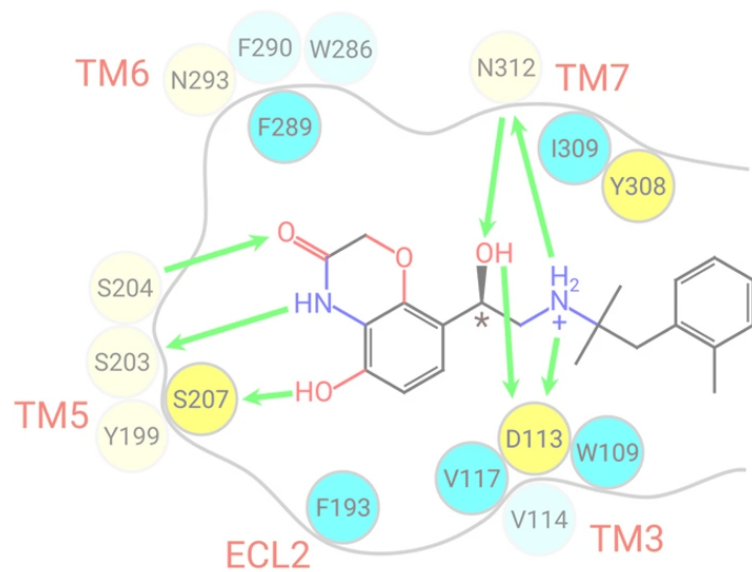
Propranolol  
(HCl)

**Antagonisten**

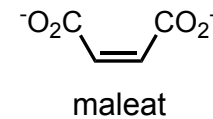
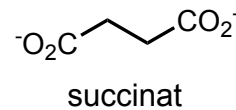
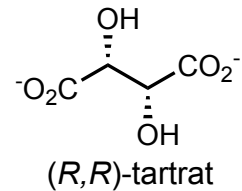
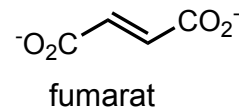
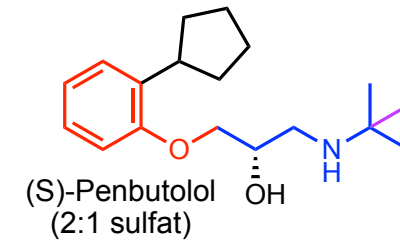
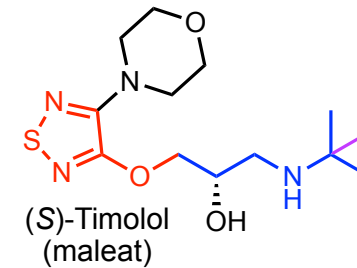
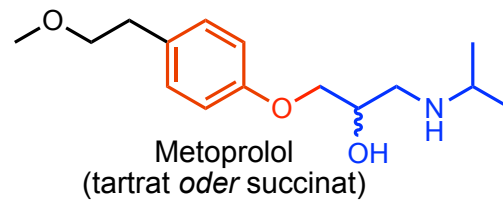
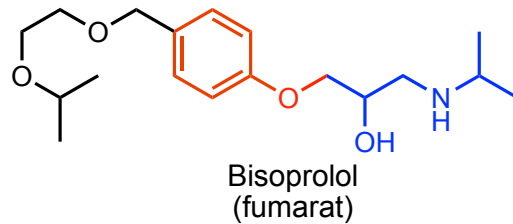
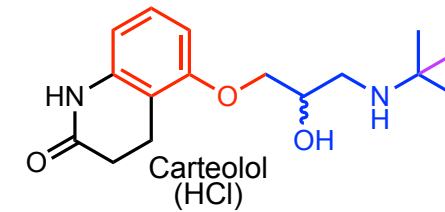
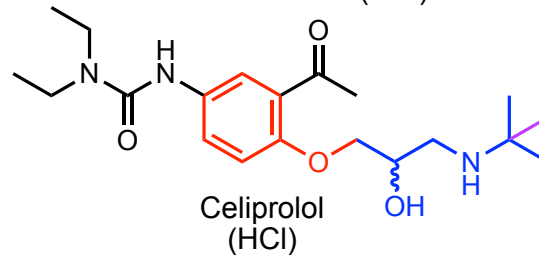
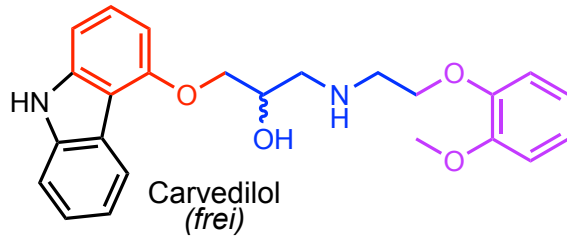
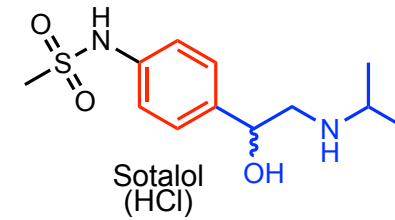
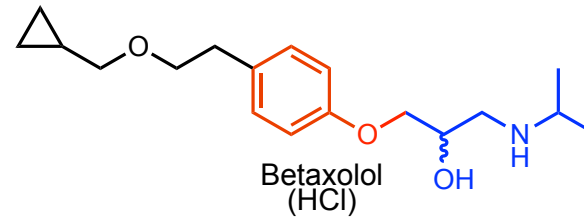
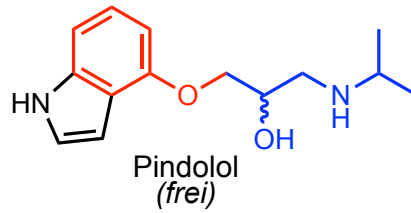
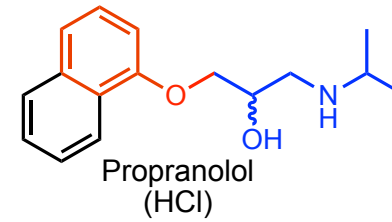
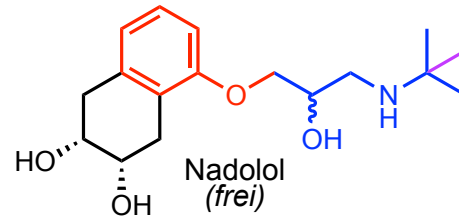
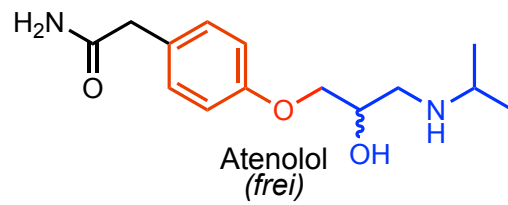


(S)-Timolol  
(maleat)

**inverse Agonisten**



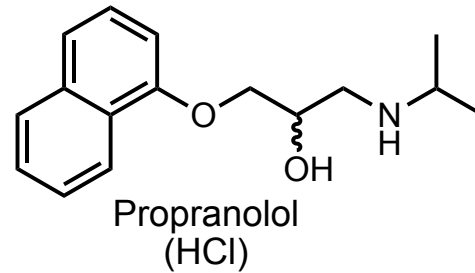
# Betablocker



# Arzneibuchanalytik

## Identität

1°: **IR**, **ion**,  $[\alpha]$ ...  
2°: **DC**, **Smp**, **ion**



## Gehalt

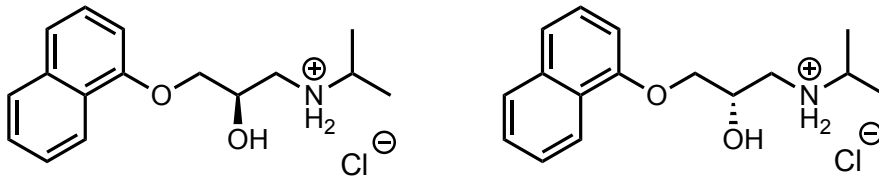
Titration

## Reinheit

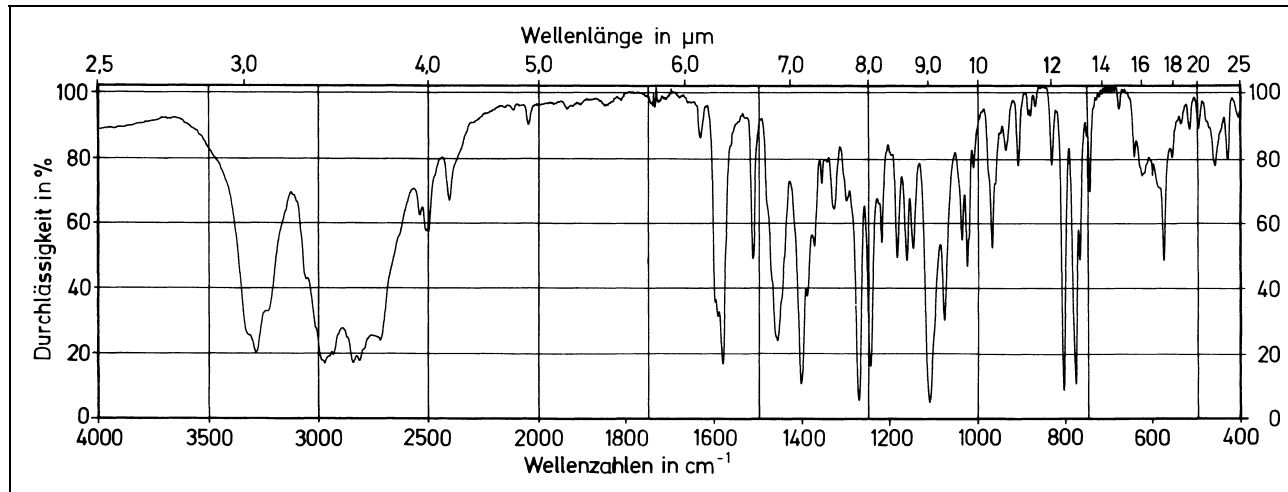
VS: **HPLC\***  
Prüflösung...

# Prüfung auf Identität: 1°

- Erste Identifizierungsreihe: IR ± Gegenion-NW ± Polymorphie,  $[\alpha]$ , Smp



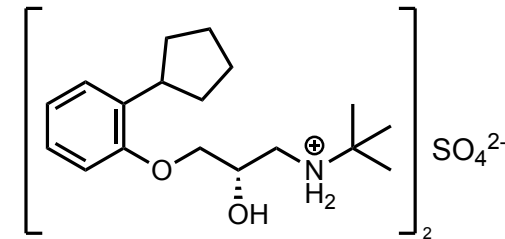
Propranololhydrochlorid



Vergleich: Propranololhydrochlorid CRS

## Cl<sup>-</sup> NW

“äq. 2 mg Cl<sup>-</sup>, 2 mL Wasser  
0.4 mL AgNO<sub>3</sub>: Niederschlag  
3× gewaschen; mit NH<sub>3</sub> gelöst”

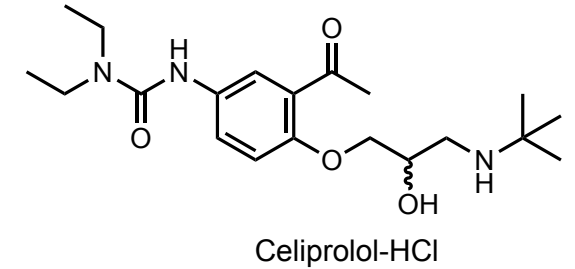
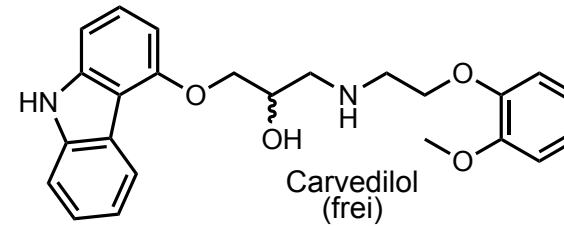
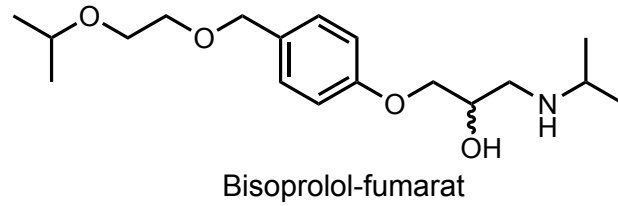
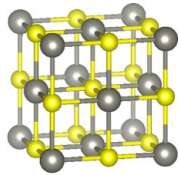
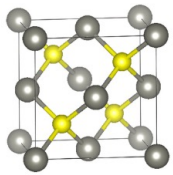


(S)-Penbutolol (2:1 sulfat)

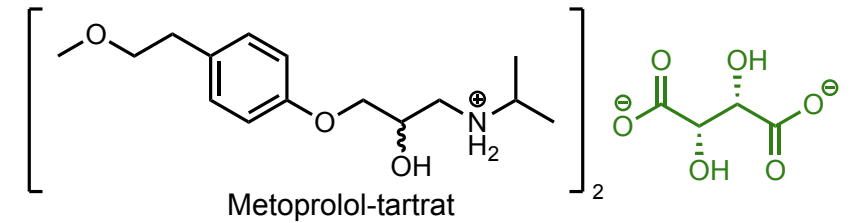
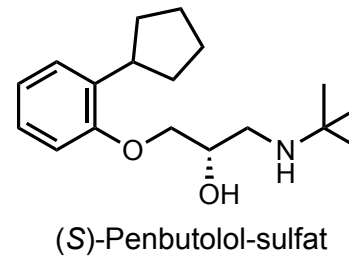
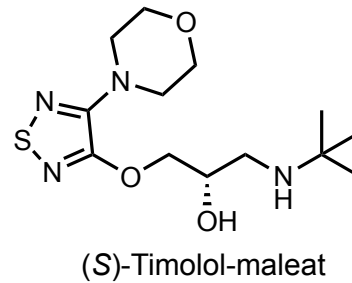
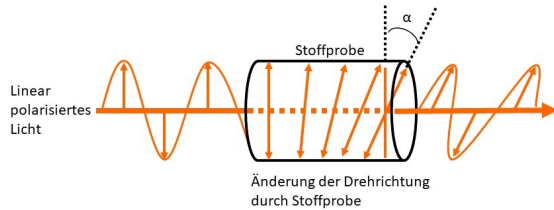
**SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> NW**  
BaCl<sub>2</sub>;  
I<sub>2</sub>; SnCl<sub>2</sub>,..

# Prüfung auf Identität: 1°

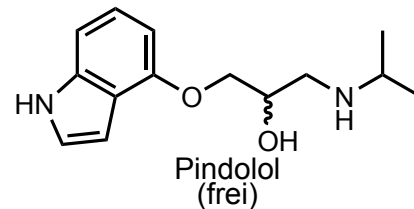
- Polymorphie



- $[\alpha]$

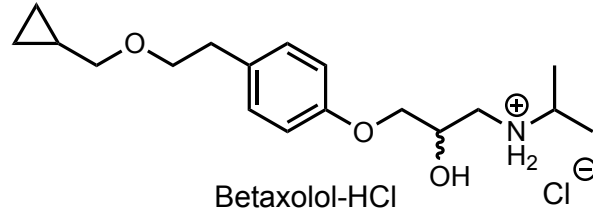


- Smp



# Prüfung auf Identität: 2°

- DC
- Smp
- Anion-NW



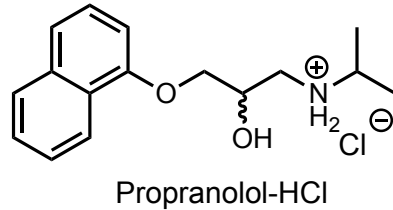
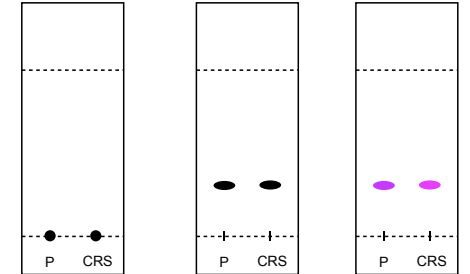
$C_{18}-F_{254}$  ;  $MeOH:H_2O + HClO_4$

Referenz a: CRS

Referenz b: Oxprenolol HCl

– Lage & Größe ( $UV_{254}$ )

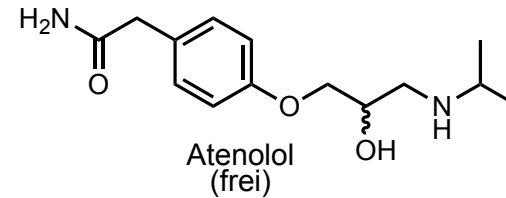
– Lage & Größe & Farbe (*Vanillin*  $\Delta$ )



*Kieselgel G* ;  $MeOH + NH_3$

CRS: Lage, Größe, Farbe

(*Anisaldehyd*  $\Delta$ )

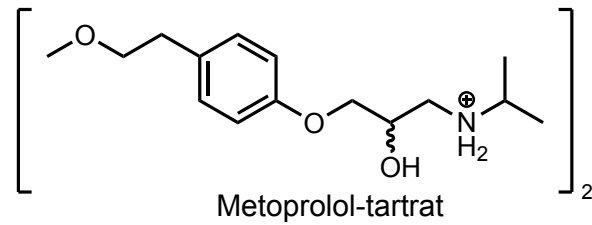
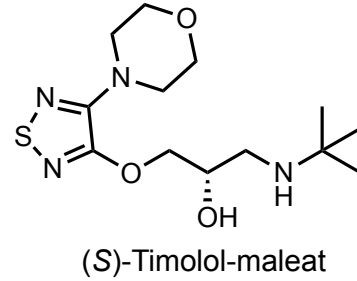
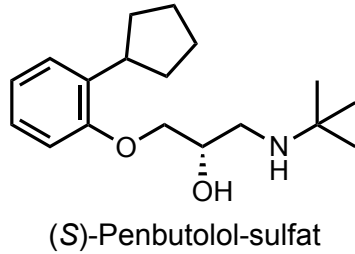


$Si-F_{254}$  ;  $MeOH + NH_3$

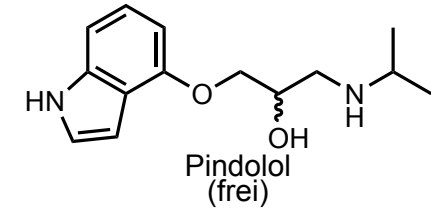
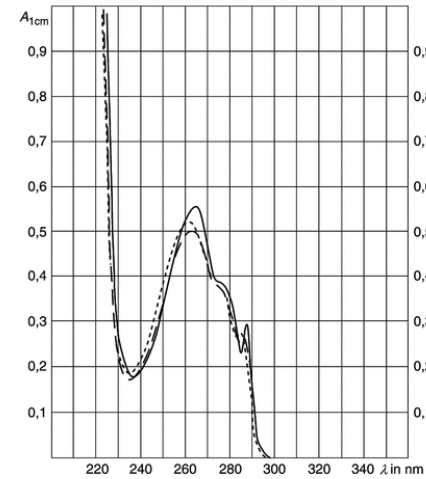
Ref: CRS; Lage & Größe ( $UV_{254}$ )

# Prüfung auf Identität: 2°

• [α]

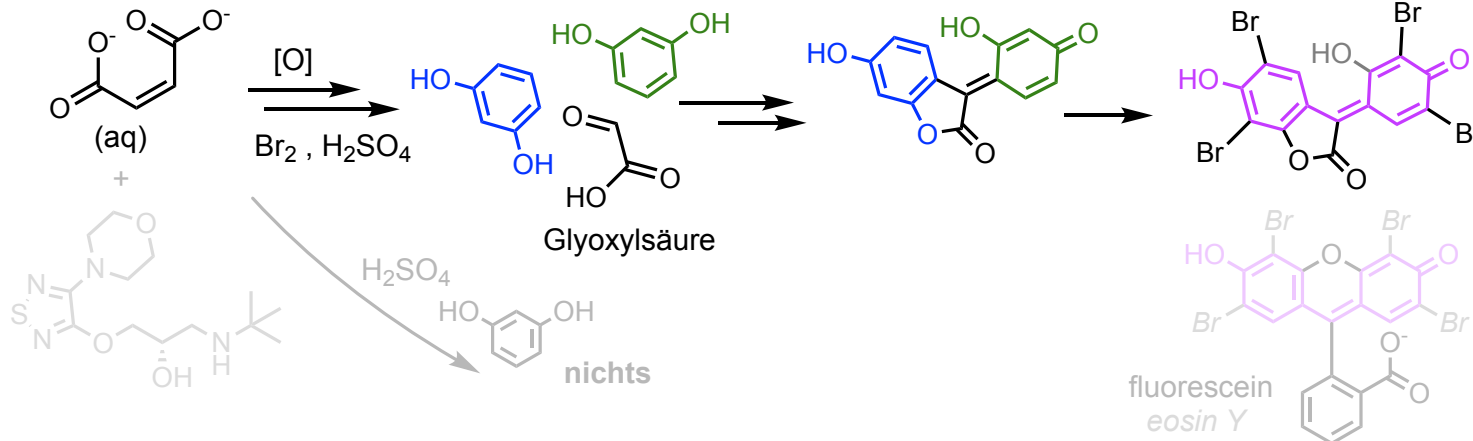


• UV



Lösungsmittel Symbol	Methanol	0,1 M HCl
Absorptions- maximum	288 nm 265 nm	287 nm 264 nm
A <sub>1%</sub> <sup>1</sup> cm	169 320	153 292
ε	4200 7950	3800 7250

• Maleat NW



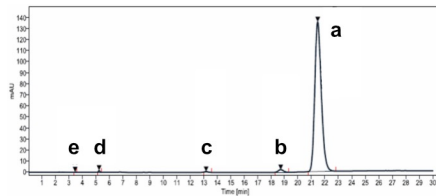


# Reinheit

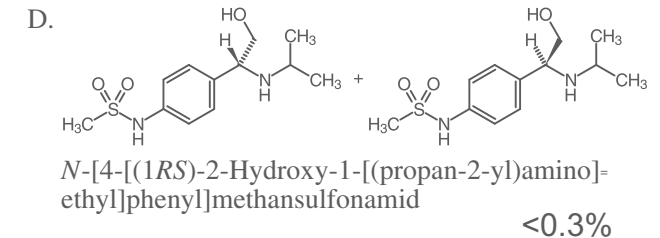
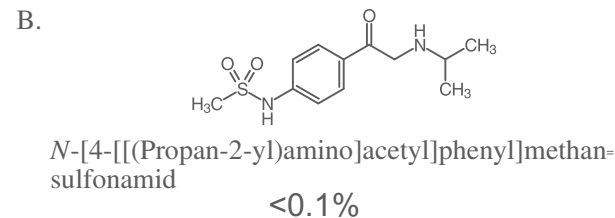
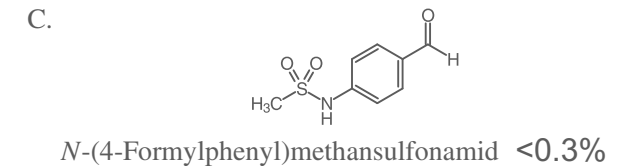
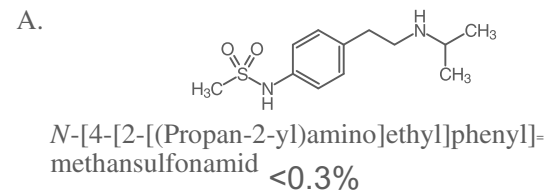
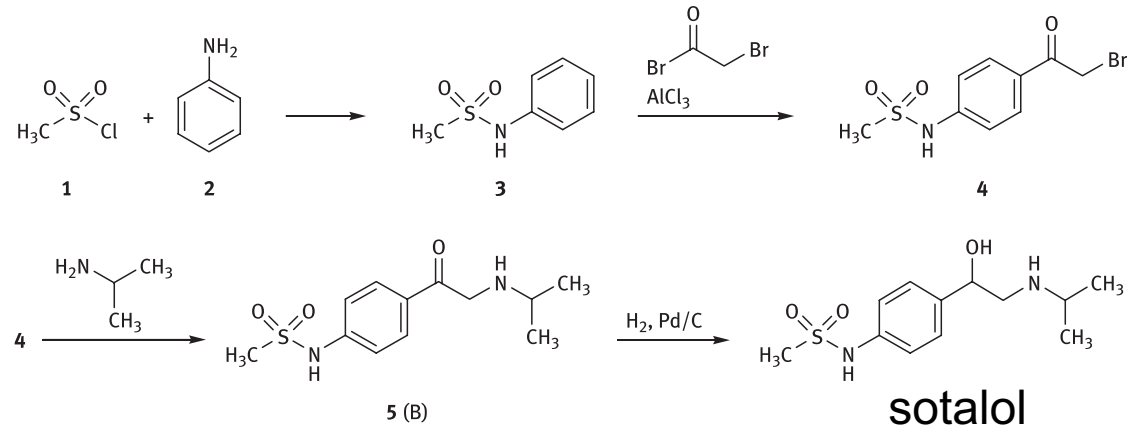
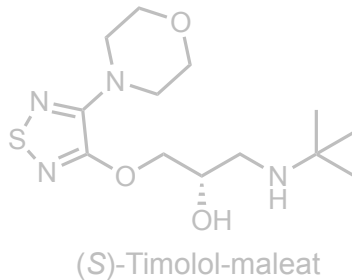
## • Verwandte Substanzen

- Synthetische Vorstufen
- Synthetische Nebenprodukte
- Zersetzungsprodukte

## • HPLC-UV [alt: DC]



*ggf. Enantiomerenreinheit  
mit chirale Säule*

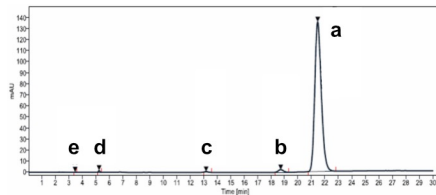


# Reinheit

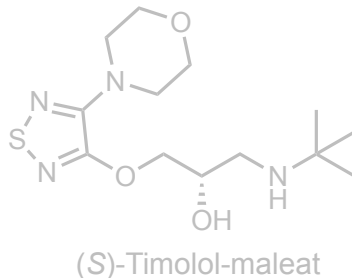
## • Verwandte Substanzen

- Synthetische Vorstufen
- Synthetische Nebenprodukte
- Zersetzungsprodukte

## • HPLC-UV [alt: DC]



ggf. *Enantiomerenreinheit*  
mit chirale Säule



*Untersuchungslösung:* 20,0 mg Substanz werden in der mobilen Phase zu 10,0 ml gelöst.

*Referenzlösung a:* 1,0 ml Untersuchungslösung wird mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt. 3,0 ml dieser Lösung werden mit der mobilen Phase zu 10,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung b:* 8,0 mg Sotalol-Verunreinigung B CRS werden in der mobilen Phase zu 10,0 ml gelöst.

*Referenzlösung c:* 1,0 ml Referenzlösung b wird mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung d:* 1,5 ml Referenzlösung b werden mit der mobilen Phase zu 100 ml verdünnt. 1 ml dieser Lösung wird mit 1 ml Referenzlösung a versetzt.

### Säule

- Größe:  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm
- Stationäre Phase: desaktiviertes, nachsilanisiertes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5  $\mu$ m)

*Mobile Phase:* 2 g Natriumoctansulfonat R werden in 790 ml Wasser zur Chromatographie R gelöst. Die Lösung wird mit Phosphorsäure 85 % R auf einen pH-Wert von 3,0 eingestellt und mit 210 ml Acetonitril zur Chromatographie R versetzt.

*Durchflussrate:* 1 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrometer bei 228 nm

*Einspritzen:* 10  $\mu$ l; Untersuchungslösung, Referenzlösungen a, c und d

*Chromatographiedauer:* 2,5fache Retentionszeit von Sotalol

*Eignungsprüfung:* Referenzlösung d

- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks von Sotalol und Verunreinigung B

### Grenzwerte

- Verunreinigung B: nicht größer als das 0,25fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung c (0,1 Prozent)
- Jede weitere Verunreinigung: jeweils nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,3 Prozent) und höchstens 1 Peak darf größer sein als das 0,3fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,1 Prozent)
- Summe aller weiteren Verunreinigungen: nicht größer als das 1,65fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,5 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche nicht größer ist als das 0,17fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,05 Prozent)

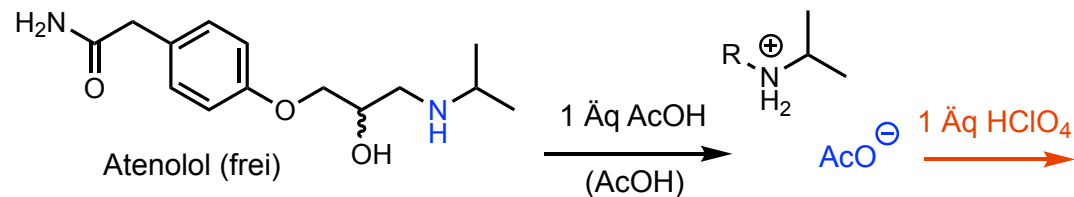
# Reinheit

- **Prüflösung:**
  - **Aussehen** (Klarheit/Opaleszenz, Farbe)
  - **pH-Wert** (Bereich; oder *Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen*)
  - **Optische Drehung** (Penbutolol; auch:  $-0,10^\circ < [\alpha] < 0,10^\circ$ : Atenolol, Celiprolol, Sotalol)
- **Trocknungsverlust** (typ.  $<0.5\%$ ) / Wassergehalt (Karl-Fischer)
- **Sulfatasche** (typ.  $<0.1\%$ )

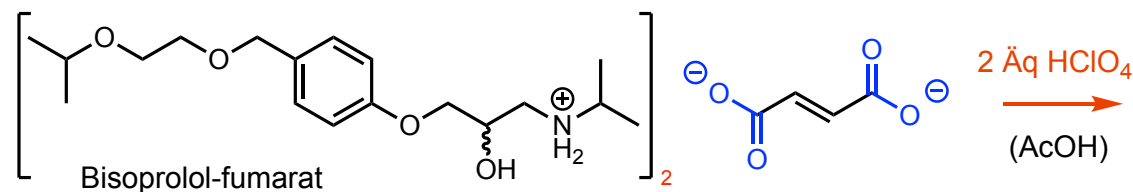
# Gehaltsbestimmung

- **Titration, Potentiometrie:  $\pm 1\%$**  (daher Gehalt 99-101%)

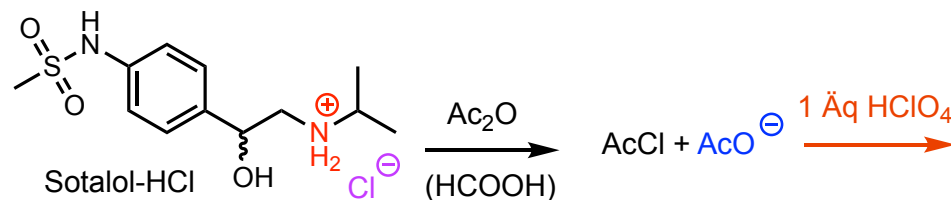
**Wasserfrei**



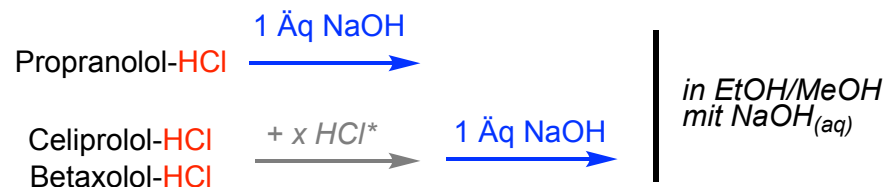
Carvedilol (frei)  
 Nadolol (frei)  
*nur Pindolol (frei): HCl im MeOH*



Metoprolol-tartrat/succinat  
 (S)-Timolol-maleat  
 (S)-Penbutolol-sulfat



**in Alcohol**

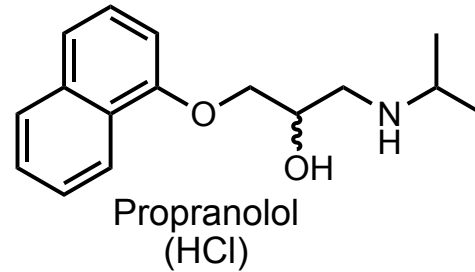


Alternativen: HPLC ( $\pm 2\%$ ), UV-Vis Abs ( $\pm 3\%$ )

# Analytik von Betablockern nach Arzneibuchmethoden

## Identität

1°: **IR**, **ion**,  $[\alpha]$ ...  
2°: **DC**, **Smp**, **ion**



## Gehalt

**Titration**

## Reinheit

Verw. Subs: **HPLC\***  
Prüflösung, Trocken, Asche